Zur Kenntnis der submiliaren Nekrosen mit Granulombildung in Leber und Nebennieren im Säuglingsalter

(sogenannte Pseudotuberkulose)

Von

Dr. med. Werner Nebinger

Aus dem Pathologischen Institut des städt. Katharinenhospitals Stuttgart
(Direktor: Prof. Dr. A. Schultz)

Zur Kenntnis der submiliaren Nekrosen mit Granulombildung in Leber und Nebennieren im Säuglingsalter

(sogenannte Pseudotuberkulose)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt

von

Werner Nebinger

aus Stuttgart

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
1939

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der Literatur wurden bis jetzt etwa 22 Fälle über miliare und submiliare Nekrosen bei Neugeborenen und Säuglingen veröffentlicht, deren Herkunft meist noch sehr dunkel ist. Die Nekrosen betreffen hauptsächlich die Leber und Nebennieren, doch wurden sie zuweilen auch in anderen Organen beschrieben. Verschiedene Autoren nehmen an, daß diese Erkrankung wesentlich häufiger vorkommt als aus der Literatur hervorgeht und früher häufig fälschlicherweise als Lues oder Tuberkulose angesehen wurde. So übereinstimmend die Beschreibung der herdförmigen Veränderungen im allgemeinen ist, so verschieden sind jedoch die Meinungen über die Art ihres Entstehens. Zum Teil wurden in den Herden gar keine Erreger gefunden, so daß die Nekrose einer alimentären Intoxikation zugeschrieben wird oder aber es herrscht die Ansicht, daß der Erreger mit dem zunehmenden Alter der Herde verschwunden sei. Zum anderen Teil wurde ein grampositives Stäbchen gefunden und öfters auch durch Tierversuche als Erreger bewiesen, jedoch sind die Ansichten über den Eintritt des Bazillus in den kindlichen Organismus verschieden. Dann gibt es noch andere Fälle, wo Stäbchen als Erreger beschrieben werden, die sich nur nach der Levaditi-Methode färben ließen und sich außerdem in zwei Fällen als gramnegativ erwiesen. Bei dieser Gruppe von Fällen herrschen die verschiedensten Ansichten über die Art der Infektion. Die Herde werden meist als reine Nekrosen ohne reaktive oder wenigstens mit unbedeutenden reaktiven Veränderungen beschrieben. Ausgesprochene entzündliche Reaktionen wurden nur selten beobachtet. Diese Nekrosen werden öfters unter der Bezeichnung „Pseudotuberkulose“ beschrieben, doch muß als fraglich hingestellt werden, ob es sich ätiologisch und pathogenetisch um eine einheitliche Krankheit handelt, wenn auch die morphologische Zusammensetzung der Herde meist eine ähnliche ist.

Ich fasse die gesammelten 23 Fälle in 3 Gruppen zusammen:

a) 9 Fälle mit grampositivem Bakterienbefund. Die Ansichten über den Infektionsweg sind, mit Ausnahme eines Autors, einheitlich.

b) 6 Fälle, in denen Stäbchen einheitlich nach der Levaditi-Methode nachgewiesen wurden; nur zweimal waren außerdem auch andere Färbemethoden erfolgreich. Die Eintrittspforte der Erreger wird hier verschieden angegeben.

c) 8 Fälle ohne Stäbchenbefund. Die Herde in den verschiedenen Organen werden auf alimentäre Intoxikation oder enterogene Infektion zurückgeführt.

In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung erscheint es angebracht, auf die einzelnen Fälle näher einzugehen.

Gruppe a): Fälle mit grampositivem Bakterienbefund:

1. Iff: totgeborener Knabe, wahrscheinlich infolge vorzeitiger partieller Placentarlösung. Das Kind starb 1 Tag vor der Geburt ab.

Befund: 2 kleine Geschwüre in der Arteria pulmonalis an der Abgangsstelle des Ductus Botalli.

Milz: An der Oberfläche zahlreiche graugelbe, disseminierte, wenig prominierende Knötchen von durchschnittlich 0,5 cm Durchmesser. Die Knötchen erweisen sich als Nekroseherde, die zuweilen konfluieren. Die periphere Zone wird gebildet durch Lymphocyten, Lymphoblasten, einzelne Plasma-, Pulpa- und Spindelzellen. Das Zentrum besteht aus dichtgelagerten Kern- und Zellzerfallstrümmern mit gut erhaltenen Lymphocyten. Die grampositiven Stäbchen sind intra- und extrazellulär; außerhalb der Herde findet man keine.

Leber: vergrößert. Unter der Kapsel sehr zahlreiche miliare, meist submiliare, oft konfluierende gelbliche Herde. Gleiches Bild auf der Schnittfläche. Die Herde sind unregelmäßig verteilt und meist nicht größer als $^1/_2$ mm im Durchmesser. Die Grenzen gegen das Lebergewebe sind scharf. An der Peripherie der Herde sieht man gut erhaltene Leberzellen mit hellem Protoplasma und oft mit einigen Vakuolen. Die Kerne sind pyknotisch, aufgesplittert oder sie zeigen Kernwandhyperchromatose. Mit Sicherheit sind in den Herden Kupffersche Sternzellen und rote Blutkörperchen nachzuweisen, hie und da auch lymphocytenähnliche Zellen, nirgends aber Riesen- oder Epitheloidzellen. In den Zentren der kleinen Herde findet man ziemlich gut erhaltene Leberzellen mit degenerierten Kernen, bei den größeren Herden jedoch nur noch Kern- und Zellzerfallstrümmer. Die Zellen am Rande der Herde sind feintropfig verfettet, wie zum Teil auch die gesunden Leberzellen und Kupfferschen Sternzellen. Zwischen den Leberzellbalken sind zahlreiche Blutbildungsherde zu sehen, die Kapillaren sind erweitert. In der Nähe der Nekrosen sieht man vereinzelte Leukocyten mit stark fragmentierten Kernen. Die Glissonsche Scheide ist zum Teil mit Lymphocyten infiltriert. Mit der Weigert-Gramschen Färbung zeigt sich in den Herden deutlich ein Fibrinnetz, das teils peripher, teils zentral zwischen den Leberzellen, liegt. Intra- und extrazellulär findet man massenhaft grampositive kurze Stäbchen, teils auch außerhalb der Herde in den Kapillaren. In den kleinen Nekrosen findet man auch im Zentrum zahlreiche Stäbchen, in den größeren jedoch nur vereinzelte. Die Stäbchen sind 2—3 μ lang und bis 1 μ breit, manchmal in Diplokokkenform, an den Enden meist abgerundet.

Lungen: Hie und da in den interlobulären Septen einzelne submiliare, gegen das gesunde Gewebe ziemlich scharf abgegrenzte Nekroseherde. Sie sitzen gewöhnlich der Adventitia einer kleinen Arterie auf und ragen pilzförmig in das Lumen des benachbarten kleinen Bronchus hinein, wobei ein Teil der Bronchialwand in die Nekrose einbezogen ist. Am Rand der Herde sitzen wieder Lymphocyten, einige Leukocyten und größere Zellen, die an Epitheloidzellen oder Alveolarepithelien erinnern, außerdem einzelne spindelförmige Zellen. Im Zentrum sind massenhaft Kern- und Zellzerfallstrümmer. Die grampositiven Stäbchen sind hauptsächlich intrazellulär und liegen in den Nekrosen selbst wie auch in der Wand der Gefäße.

Schilddrüse: Einzelne scharf begrenzte Nekrosen unregelmäßiger Form. An der Peripherie der Herde sind ziemlich gut erhaltene Epithelien, die Kerne in Degeneration. Das Zentrum ist voller Zellzerfallsprodukte. In Weigert-Gram-Präparaten sieht man in den Nekrosen ein feines Fibrinnetz und grampositive Stäbchen. Färbung nach Levaditi: An der Peripherie der größeren Herde ist ein schwarzes Band, das aus vielen plumpen Stäbchen von 2—4,5 μ Länge und 1 μ Breite besteht.

Es handelt sich hier also um reine Nekrosen ohne Zeichen einer entzündlichen Reaktion. Dieser Fall ist dadurch besonders auf-

schlußreich, als er eindeutig die Möglichkeit einer intrauterinen Infektion zeigt. Iff nahm als Infektionsweg die placentare Infektion an. Da von der Mutter keine Erkrankung bekannt ist, hält er es für möglich, daß im Blut der Schwangeren Bazillen zirkulieren können, die in den inneren Organen des Foetus Nekrosen hervorrufen. Ob dabei die Schwangere immun sei oder ob es sich um symptomlose Veränderungen handle, lasse sich nicht entscheiden.

2. Wrede: weibliche 8 Monatsfrühgeburt von gesunder Erstgebärender. Die Mutter hatte am 3. und 4. Wochenbettstage Abendtemperaturen von 38°. Die Frühgeburt starb nach 36 Stunden.

Befund: An submiliare Tuberkel erinnernde Knötchenbildungen am weichen Gaumen, an Mandeln, Kehldeckel, Speiseröhre, Nebennieren, Ileum, Colon und Leber. Feine helle Stippchen in den Lungen.

Lungen: Kleine Herdchen im Alveolargewebe oder einem Bronchus angelagert, die sich als zirkumskripte Pneumonien erwiesen. Die Alveolen sind erfüllt von großen Rundzellen, gelapptkernigen Leukocyten und Epithelien. Zwischen und in ihnen sind Bazillenhaufen. Längliche Herde befinden sich in der Wand eines kleinen Bronchus. Das Bronchialepithel ist über diesen Herden unterbrochen und durcheinandergewürfelt. Die Knötchen haben keine sichere Beziehung zur Gefäßwand.

Leber: Die Herde entsprechen der Größe und Gestalt nach etwa denen bei akuter Miliartuberkulose, liegen aber nicht vorzugsweise in der Glissonschen Kapsel, sondern unregelmäßig zentral, intermediär oder peripher im Leberläppchen. In der Peripherie der Nekroseherde sind vereinzelte Leberzellen noch erhalten. Außerdem finden sich hier noch wenige Lymphocyten.

Nebennieren: Die intermediäre Schicht enthält zahlreiche wie submiliare Tuberkel aussehende Knötchen, die nicht scharf abgegrenzt sind und zackige Ausläufer haben. Bei den kleinsten Herden sind die Nebennierenzellstränge noch erhalten, doch sind die Zellen nicht mehr so regelmäßig angeordnet. Die Kerne sind kleiner, dunkler gefärbt und geschrumpft. Die Zellen der Epithelstränge werden von nichtepithelialen Zellelementen auseinandergedrängt. Im Zentrum der Herde sind stark veränderte Epithelzellen und eine Menge Wanderzellen vorhanden. Häufig findet man auch Wanderzellen in den das Lumen durchziehenden Kapillaren. Die Kerne zeigen vielfach leichte Einkerbungen. Außerdem sieht man Wanderzellen mit größeren ovalen Kernen, an Epitheloidzellen erinnernd. Bei größeren Knötchen ist der Befund ähnlich: neben atrophischen Vorgängen finden sich auch Aufblähungen des Zelleibs, neben Verkleinerung und Pyknose des Kerns jedoch auch Aufquellung desselben. Im Zentrum ist ein dichtes Gewirr veränderter Kernformen zu erblicken, die großkernigen Wanderzellen scheinen die Mehrheit zu haben. Gelapptkernige Leukocyten sind fast keine da. Die Bazillen sind unregelmäßig verteilt. Sie liegen besonders in den Epithelzellen, weniger deutlich in den Wanderzellen. Oft sind die Bazillen auch zwischen den Zellen und im Zentrum der Knötchen gelegen, manchmal auch in den Blutgefäßen. Die Stäbchen sind grampositiv.

Ösophagus: Zahlreiche Knötchen unter der Epitheldecke, die vorgewölbt wird und in der Höhe der Vorbuckelung meist zerstört ist. In den Knötchen sind große Leukocyten, Bindegewebszellen, adventitielle Zellen und große blasse Kerne verschiedener Form festzustellen. Die Gefäße der Schleimhaut sind prall gefüllt, Blutungen fehlen jedoch. Die Bazillenverteilung ist wie oben beschrieben. In der Epitheldecke der Knötchen liegen meist zahlreiche Bazillen.

Darm: Die Mucosa ist verdickt. Auf ihr befindet sich eine dünne Pseudomembran aus fädigen, körnigen Massen. In diesem Netzwerk Rundzellen, Ery-

throcyten, Zelltrümmer, grampositive Diplobazillen und wenige plumpe Stäbchen. Im Gebiet der Schleimhautverdickung ist das Dünndarmepithel meist abgestoßen und erfüllt mit Rundzellen zusammen die Drüsenhohlräume. Zwischen den Zellen Bazillenhaufen.

Auch hier erscheinen die in den Knötchen befindlichen Leberzellen stark verändert. An der Zusammensetzung der Knötchen sind Wanderzellen beteiligt, unter denen sich auch solche befinden, die an epitheloide Zellen erinnern. Die Beteiligung der Leukocyten ist in den einzelnen Organen verschieden groß. Die frühzeitige Geburt könnte zu der Annahme verleiten, daß eine Schädigung der Placenta vorliege und der Foetus von hier aus auf dem Blutweg infiziert worden sei. Sonst spricht für eine Infektion auf dem Blutweg jedoch nichts; die Nabelgefäße sind auch unversehrt. Wrede nimmt indessen eine Infektion per os an. Dafür spricht die Lokalisation der Herde im Ösophagus, die direkt unter der stets mitveränderten Epitheldecke liegenden Knötchen im Verdauungskanal. Der Bazillengehalt ist an der Oberfläche am reichlichsten. Auch zeigen die Lungenherde einen engen Zusammenhang mit dem Bronchialbaum. Andererseits wird auch durch die verhornten Plattenepithelien Aspiration von Fruchtwasser oder dgl. bewiesen. Die Atmungs- und Verdauungswege können also gleichzeitig infiziert sein. Daß die mütterlichen Geburtswege mit Keimen infiziert waren, zeigt die Temperatursteigerung und der übelriechende Ausfluß im Wochenbett.

3. Fränkel: Zwillingsfrühgeburten. Der erste Zwilling, ein männliches zweitägiges Kind, starb an Lebensschwäche.

Befund: In den Nabelgefäßen ist noch flüssiges Blut vorhanden. In der Bauchhöhle findet sich 20 ccm klare gelbe Flüssigkeit.

Lungen: Zahlreiche submiliare Knötchen, besonders im Unterlappen.

Leber: Vergrößert. Oberflächlich zahlreiche graugelbliche bis stecknadelkopfgroße Herde. Auf dem Schnitt bietet sich dasselbe Bild.

Die Organe verhalten sich in der Umgebung der Herde reaktionslos. In den Herden findet man in Häufchen zusammenliegend zahlreiche grampositive Stäbchen. Mikroskopische Beschreibung siehe unten.

4. Der 6 Tage alte Zwillingsbruder, der auch an Lebensschwäche starb.

Befund: Leber: Unter der Kapsel schimmern zahlreiche bis stecknadelkopfgroße gut abgegrenzte graugelbliche Herdchen durch, die reichlicher auf der Unter- und Hinterfläche, besonders der Leberpforte zu sehen sind. Noch zahlreicher sieht man sie auf der Schnittfläche. An der Einmündungsstelle der Nabelvene wölbt sich gegen die Lichtung ein Knötchen vor. Der Befund deckt sich auch bakteriologisch völlig mit dem des anderen Zwillings, weshalb die mikroskopischen Befunde zusammen geschildert werden.

Leber: Man sieht zusammengesinterte Bezirke nebeneinanderliegender Leberzellbälkchen, die ein solides Klümpchen darstellen, innerhalb dessen man einzelne Kerne bzw. Kerntrümmer erkennen kann. Epitheloidzellen fehlen in den Knötchen. Man findet keine reaktiven Veränderungen, die nekrotischen Stellen gehen unvermittelt in die Nachbarschaft über. Mit der Gramschen Fär-

bung erkennt man zahlreiche Haufen intrazellulär liegender grampositiver Stäbchen. Die Knötchen sind regellos gelagert und konfluieren manchmal, wodurch streifige Herde entstehen. Man sieht an lymphoide Zellen erinnernde Gebilde mit kleinem pyknotischem Kern und andere mit zwei bis drei übereinandergelagerten Kernen, die aber anders als Langhanssche oder Sternbergsche Riesenzellen aussehen. Vermutlich sind es Abkömmlinge von Leberzellen, während die anderen zur Bindegewebsreihe gehörenden Zellen vielleicht Beziehungen zu den Kupfferschen Sternzellen haben. Leukocytäre Elemente spielen keine nennenswerte Rolle bei der Zusammensetzung der Knötchen. Die Knötchen gehören also nicht zu den Granulationsgeschwülsten, sondern zu den miliaren Gewebsnekrosen, was besonders erkennbar ist an den kleinsten Knötchen der Nieren.

Nieren: Hier erblickt man inmitten gesunden Gewebes einen umschriebenen nekrotischen Herd, in dem jede Gewebsstruktur aufgehoben ist. Die Herde sind zusammengesetzt aus Kernbröckeln und zusammengesintertem undefinierbarem Gewebsmaterial.

Lungen: Die Knötchen umfassen einen Komplex von 3—5 Alveolen. Man sieht ein buntes Gemisch von Zellen, die zum Teil wohl Abkömmlinge von Alveolarepithel sein dürften. Man erkennt sonst längere und kürzere spindelige und rundliche, ein- und mehrkernige Zellen, die Alveolarepithelien zu entsprechen scheinen. Plasmazellen werden vermißt. In den Kapillaren erkennt man häufig Bazillen; die Masse der Bazillen liegt in der Peripherie der Herdchen.

Die Herde stellen also reine Nekrosen ohne reaktive Veränderungen dar. Fränkel glaubt, daß die Keime während des Geburtsakts in den Mund der Neugeborenen gelangten und sich dann vom Verdauungstraktus aus hämatogen über die Pfortader verbreiteten. Andererseits ist aber auch wohl an eine Infektion über den Placentarweg zu denken. Dafür spricht, daß einer der Zwillinge in der Nabelvene beim Eintritt in die Leber einen Herd aufwies.

Der nun folgende Fall weist einen auffallend ähnlichen Befund auf, weshalb erst nachher näher auf diesen Bericht eingegangen wird.

5. Henle: Zwillinge. Das Mädchen starb am 11., der Knabe am 12. Tage.

Befund: Eitrige Infiltration der Pia mater oberhalb der Pons. In der weiteren Umgebung der infiltrierten Partie und besonders im Verlauf der Arteria fossae Sylvii zeigen sich zahlreiche miliare Knötchen.

Nabel: Makroskopisch ist nichts Besonderes zu sehen, mikroskopisch aber erkennt man eine Nekrose in der Wand der Nabelvene.

Leber: Auf der Vorderfläche sind überall verstreut gelbliche rundliche Flecken von $^1/_2$—2 mm Größe zu sehen. Die Knötchen bilden, wenn sie zusammenliegen, konglobierte Herde, einige größere sind in ihrem Zentrum erweicht. Auf dem Durchschnitt zeigt sich dasselbe Bild. Die Läppchenzeichnung ist undeutlich. Die Knötchenbildungen sind keine granulomartigen Herde, sondern zirkumskripte Nekrosen. Mit Methylenblau färben sich die Kerne in den Knötchen nicht oder blaß. Mit der Weigertschen Färbung erblickt man in den Knötchen ein unregelmäßiges Fibrinnetz. In der Umgebung der Knötchen ist nichts von reaktiven Vorgängen zu bemerken. In den Herden sieht man massenhaft intensiv gefärbte Bazillen, die dicker als die Tuberkulosebazillen sind, zum Teil sogar so kurz wie Kokken. In vielen der Knötchen sieht man Kapillaren, vollgepfropft mit Bazillen. Außer den größeren makroskopisch nachgewiesenen Knötchen gibt es auch sehr viel kleinere, daneben auch Bakterienhäufchen, die im unveränderten Gewebe liegen.

Milz: Vereinzelte submiliare Knötchen.

Magen: Im Verlauf der Gefäße findet man einige submiliare Knötchen, außerdem ein stecknadelkopfgroßes Geschwür, das von wulstigen Rändern umgeben ist.

Darm: Im unteren Dünndarmgebiet sind die Peyerschen Haufen stark geschwollen, Knötchenbildung ist nicht nachzuweisen. Im Dickdarm sind zahlreiche rundliche Geschwüre mit wulstigem Rand festzustellen. Die Gramsche Färbung zeigt grampositive Bazillen.

Auch hier findet man reine Nekrosen, die keinerlei reaktive Veränderungen zeigen. Henle hält bei seinen Zwillingen eine primäre Nabelinfektion für die wahrscheinlichste Infektionsart, besonders, da ein Kind in der Wand der Nabelvene einen Herd aufwies. Fränkel ist anderer Ansicht. Er glaubt, daß bei Henles wie bei seinen Zwillingen eine Infektion in den unteren Geburtswegen am wahrscheinlichsten anzunehmen sei.

Die Fälle Henles und Fränkels sind von ganz besonderem Interesse. In beiden Fällen ist es auffallend, daß jeweils einer der Zwillinge einen Herd in der Nabelvene aufweist. Henle kam deshalb bei seinem Fall zu der Vermutung, daß die Nekrosen auf eine primäre Nabelinfektion zurückzuführen seien. Nach meiner Ansicht spricht dagegen, daß am Nabel beider Zwillinge keine Rötung oder eine sonstige Veränderung nachzuweisen war; auch wäre es immerhin bei primärer Nabelinfektion auffallend, daß gleich beide Zwillinge infiziert wurden. Eine placentare Infektion erscheint mir im Falle Fränkel und Henle eher im Bereich des Wahrscheinlichen, da hier ja mit einer Infektion beider Zwillinge zu rechnen ist. Daß eine placentare Infektion möglich ist, beweist der Fall Iff und auch eine Arbeit aus dem Handbuch der Geburtshilfe von Döderlein, über die später noch berichtet wird. Andererseits erscheint aber auch eine vaginale Infektion nicht ausgeschlossen, worauf gerade der Fall Henle mit seinen geschwürigen Veränderungen im Magen und Darm hinweist.

6. L. Schwarz: 10tägiges Mädchen, gestorben an Lebensschwäche. Anatomische Diagnose: Mehrere stecknadelkopfgroße, teils erbsengroße encephalitische Herde im Mark beider Großhirnhemisphären. Lobär-pneumonische Herde in beiden Ober- und Unterlappen, Stauungskatarrh, Stauungshyperämie und Hämosiderose der Milz. Ulceröse Colitis.

Befund: Leber und Nebennieren: Die Herde sind voller Kern- und Zellzerfallstrümmer, außerdem findet man wenige Lymphocyten und Leukocyten. Am Rande der Herde sind noch einige Leberzellen erhalten. Die Fettfärbung läßt deutlich Vakuolen erkennen. In den Herden liegen von den Rändern der Mitte zu abnehmend, grampositive Stäbchen. Zentral bleiben nur noch viele zerfallene Bazillenleiber übrig.

Der Befund ergibt, daß die Herde reine Nekrosen darstellen, während die reaktive Entzündung nur gering ist. Nach Ansicht

von L. Schwarz erfolgte die Infektion durch peroral aufgenommene Keime, die sich in den Geburtswegen befanden, oder aber auf dem Blutwege durch Verletzungen. Die Möglichkeit der Infektion durch die Geburtswege ist mir am wahrscheinlichsten.

7. Fränkel (2): 10wöchiger Knabe mit diffuser Bronchitis und Keuchhusten.

Befund: In der Bauchhöhle befinden sich 200 ccm klare gelbe Flüssigkeit. Die Nabelgefäße sind durchgängig.

Leber: Zahlreiche hirsekorngroße, auch stecknadelkopfgroße, weiße bis weißgelbliche Knötchen, die zum Teil von einem rötlichen Hof umgeben sind und sich gegen die Nachbarschaft gut abgrenzen lassen. Bei den größeren Knötchen ist das Zentrum etwas eingesunken. Das gesunde Lebergewebe ist bräunlich verfärbt und zeigt deutliche Läppchenzeichnung. Die in den Knötchen gefundenen Stäbchen sind grampositiv.

Das mikroskopische Verhalten entspricht dem bei Fränkel (1) geschilderten Herden. Die Infektion erfolgte vermutlich durch vaginale Keime, die während des Geburtsakts in den Mund des Säuglings kamen und sich vom Verdauungstraktus aus hämatogen über die Pfortader verbreiteten.

8. L. Schwarz (2): 9½monatiger Knabe, gestorben an postpneumonischem Empyem.

Befund: Leber: Spärliche Herde, die ein Zentrum aufweisen, in dem nur wenige zellige Elemente vorhanden sind: langgestreckte spindelförmige Zellen, sonst sind Einzelteile nicht zu erkennen, außer einzelnen Leberzellen mit schaumigem Zelleib und pyknotischen Kernen. Die in den Herden vorgefundenen Stäbchen sind grampositiv. Am Rande der Nekrosen finden sie sich in geringer Menge, sonst noch in den stark gefüllten Kapillaren der größeren Herde.

Auch hier sind die Herde reine Nekrosen. Den Umstand, daß nur verhältnismäßig wenig Stäbchen in den Herden zu finden sind, erklärt L. Schwarz dadurch, daß im Lauf der Nekrotisierung die Hauptzahl der Stäbchen geschwunden sei. Die Ursache der Infektion erblickt er im Geburtsvorgang, doch ist ein Beweis dieser Vermutung nach einer Lebensdauer von 9½ Monaten wohl kaum mit Sicherheit zu erbringen.

Wir haben nun in 8 Fällen die Herde als Nekrosen verschieden starker Ausprägung kennengelernt. Jeweils wurden in den Herden grampositive Stäbchen in verschieden großer Menge angetroffen. Über einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Menge der vorgefundenen Stäbchen und der Ausprägung der Nekrose in den Herden wird später noch berichtet. Auffallend ist, daß in nahezu allen Fällen von einer Erkrankung der Mutter überhaupt nichts bekannt ist und daß das Wochenbett normal, ohne Ausfluß und ohne Temperaturen verlief. Nur einmal im Fall Wrede wurden Abendtemperaturen von 38° im Wochenbett erwähnt. Sonst bot sich klinisch seitens der Mutter nie ein Anhalt, der die Erkran-

kung des Säuglings rechtfertigen könnte. Man kam deshalb auch zu der Ansicht, daß es Keime geben müsse, die nur das Kind schädigen, während die Mutter immun ist, oder aber die Mutter habe möglicherweise in ihren Organen ähnliche Veränderungen wie das Kind, die aber klinisch nicht in Erscheinung treten (Iff).

Für diese Gruppe scheinen zwei Infektionsarten möglich zu sein:

1. die vaginale Infektion während des Geburtsvorgangs,
2. die placentare, intrauterine Infektion.

Im Handbuch der Geburtshilfe von Döderlein ist darüber vermerkt: „Zahlreiche Untersuchungen aus jüngerer Zeit haben gelehrt, daß nicht nur Toxine von der Mutter auf die Frucht übertreten können, sondern auch daß die Placenta den verschiedenartigsten Krankheitskeimen, die im mütterlichen Blut kreisen, kein unübersteigliches Hindernis entgegensetzt. Es ist erwiesen für Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken. Auch von klinisch gesunden, latent infizierten Müttern sollen intrauterine Streptokokkeninfektionen zustandekommen, doch läßt sich das wohl kaum beweisen. Ob überhaupt im Einzelfall eine placentare Infektion anzunehmen ist, bleibt oft unentscheidbar. Wenn nicht der Tod des Kindes innerhalb der ersten zwei oder drei Tage erfolgt, ist der Beweis, daß es sich um eine intrauterine Infektion handelte, nur schwer einwandfrei zu führen. Und noch schwerer läßt sich einwandfrei erweisen, daß sie auf placentarem Weg erfolgte. Denn die intrauterine Infektion kann auch durch Infektion des Fruchtwassers vermittelt werden. Die Infektion des Fruchtwassers erfolgt meist erst nach dem Blasensprung. Doch ist auch Durchwanderung durch die Eihäute möglich, wie aus den klinischen Beobachtungen von zersetztem Fruchtwasser bei stehender Blase hervorgeht." Weiter steht zu lesen: „Auch ohne Infektion des Fruchtwassers können mütterliche Scheidenkeime während der Geburt auf das Kind übertragen werden und zu allgemeinen wie zu lokalen Infektionen Anlaß geben. Untersuchungen von Noack wiesen Übereinstimmung der Bakterienflora des kindlichen Mundsekrets mit der des Scheidensekrets nach (gonorrhoische Bindehautentzündung), aber auch eitrige Aspirationsstreptokokkenpneumonien bei spontangeborenen Kindern, meist Frühgeburten, die im Verlauf der ersten Tage starben. Geburt und Wochenbett der Mütter hatten keine Störungen gezeigt."

Aus diesem Bericht geht also hervor, daß die von Iff in seinem Fall festgestellte und von mir auch bei Henles und Fränkels Zwillingen vermutete Möglichkeit einer placentaren Infektion keine reine Theorie, sondern bereits erwiesen ist. Denn was für Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken feststeht, ist zweifellos auch für andere Keime denkbar. Die Möglichkeit einer intrauterinen In-

fektion durch von der Vagina aus infiziertes Fruchtwasser, die nach diesem Bericht klinisch bereits in anderen Fällen angenommen wird, wird im Laufe der hier folgenden Fälle wieder erwähnt werden. Die Infektion von Neugeborenen durch Keime, die sich in der Scheide der Mutter aufhalten, ist uns ja von der Gonorrhoe bereits bekannt. Auffallend ist nur, daß in den hier in Betracht kommenden Fällen klinisch, im Gegensatz zur Gonorrhoe, keine Zeichen gewöhnlich dafür vorhanden waren, daß sich in der Vagina pathogene Keime befanden.

Bezüglich des Infektionswegs in Gruppe a) verhält es sich also wohl folgendermaßen:

Autor:	Alter:	Infektionsweg:
Iff	Totgeburt	placentar
Wrede	1½ Tage	Vagina
Fränkel	Zwillinge 2 u. 6 Tage	Vagina
Henle	Zwillinge 11 u. 12 Tage	placentar oder Vagina
L. Schwarz	10 Tage	placentar oder Vagina
Fränkel	10 Wochen	Vagina
L. Schwarz	9½ Monate	Vagina

Die durch grampositive Bazillen hervorgerufenen milaren Nekrosen laufen vielfach unter der Bezeichnung der „Pseudotuberkulose". Heute wird diese Bezeichnung nicht mehr von allen Autoren anerkannt. Der in Frage kommende Bazillus macht beim Neugeborenen hauptsächlich Veränderungen in Leber und Nebennieren, während die gelegentlich beobachteten Darmveränderungen sekundärer Natur sein sollen. Ähnliche Herdbildungen finden sich auch beim Erwachsenen in der Leber, zuweilen auch in der Milz; am schwersten erkrankt der Dünndarm. Der die Pseudotuberkulose der Erwachsenen hervorrufende Bazillus ist gramnegativ. Das ursprünglich als Pseudotuberkulosebazillus bezeichnete Stäbchen ist gramnegativ, und zwar ist es der Bazillus pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer, ein für die Nager pathogenes Stäbchen. Dieser Begriff der Pseudotuberkulose wurde nun auf eine beim Menschen vorkommende Erkrankung übertragen, bei der gleichfalls tuberkelähnliche Knötchenbildungen, hervorgerufen durch einen gramnegativen Bazillus, beobachtet werden. Das makroskopische Aussehen der Organveränderungen erinnert durchaus an die Bilder, die man bei der allgemeinen Miliartuberkulose des Menschen zu sehen gewohnt ist. Wrede glaubt nun, der grampositive Bazillus der Säuglingsnekrosen lasse sich im Laufe von Kulturen in einen gramnegativen umwandeln, was dann ein Beweis für die Identität der Stäbchen wäre; doch glaubt Wrede, wie Fränkel mitteilt, dies nur auf die Angaben Saisawas hin, ohne eigene Versuchserfolge

gehabt zu haben. Auch Fränkel ist der Ansicht, daß es mindestens zwei scharf auseinanderzuhaltende Typen von Pseudotuberkulosebazillen gebe, doch glaubt er nicht an eine Umwandlung des Bazillus. Dieser Ansicht ist auch H. Schwarz. Er glaubt, daß die Mehrzahl der sogenannten Pseutotuberkulosefälle in ein anderes Kapitel gehöre. Er rechnet als echte Pseudotuberkulosefälle nur solche, die das Bacterium Pfeiffer zum Erreger haben. Er schildert es als ein kurzes plumpes Stäbchen von 0,6 bis 1,2 μ Länge, das kürzere und längere Ketten bildet, Kapsel und Sporen ermangelt und gramnegativ ist. Bei Einschwemmung in die Blutbahn entstehen umschriebene Nekrosen vorwiegend in der Leber, aber auch in anderen Organen. Die abgestorbenen Herde bestehen aus Parenchymzellen, an den Rändern können auch Lymphocyten in wechselnder Menge beigemischt sein. Seltener sind polymorphkernige Leukocyten, nie trifft man Epitheloid-, Riesen- oder Plasmazellen an. Makroskopisch ähneln die Herde Tuberkeln. Weiterhin kennzeichnet H. Schwarz die Pseudotuberkulose als eine Erkrankung, die im Tierreich weit verbreitet ist, nur ausnahmsweise den Menschen befällt und entweder lokale Entzündungen mit guter Heilneigung oder eine Allgemeininfektion mit raschem Tod hervorruft. Fränkel, Wrede und Henle bezeichnen die Erkrankung ihrer Neugeborenen als „Pseudotuberkulose". Fränkel, Wrede und auch Iff beweisen durch Tierversuche die Pathogenität des gefundenen Stäbchens für die Nager. Sie erzielten beim Tier herdförmige Nekrosen in der Leber, zum Teil auch in den Nebennieren. Dadurch halten Fränkel und Wrede für erwiesen, daß der Bazillus pseudotuberculosis Pfeiffer als der Erreger der Herde zu gelten hat. Iff ist der Ansicht, daß dies noch keinen genügenden Beweis darstelle. Er stellt fest, daß die Stämme von Wrede, Fränkel und Schwarz mit dem von ihm gezüchteten übereinstimmen. Die Stäbchen sind grampositiv, bilden keine Kristalle in Bouillon, Agar und Gelatine, auch weisen die Kulturen keinen besonderen Geruch auf. Damit glaubt Iff den Beweis zu erbringen, daß die Bazillen der miliaren Nekrosen der Säuglingsleber mit dem Bazillus der Pseudotuberkulose nicht identisch sind. Iff stellt fest, daß das Pfeiffersche Bakterium außer den bereits geschilderten Eigenschaften in Bouillon, Agar und Gelatine typische Kristalle bilde, auch rieche die Agarkultur übel. Die experimentelle Infektion rufe Knötchen hervor, die von einer Kapsel umgeben sind. In ihrem Zentrum sei eine flüssige, rahmige Masse, an der Peripherie trockener Käsebrei und nekrotisches Gewebe. In den käsig vereiterten Herden seien keine Bazillen. Dieser Befund widerspreche völlig dem von Fränkel und Schwarz erhobenen, wie auch seinem eigenen, da man beim Säugling Parenchymnekrosen ohne Kapselbildung vorfände. H. Schwarz

zählt seinen und Wredes Stamm zur Gruppe der Pseudodiphtheriebazillen. Wrede legt nämlich der Einteilung der Stäbchen ihr Verhalten gegenüber Gelatine und der Gramfärbung zugrunde. Er unterscheidet 3 Gruppen:

1. Gelatine wird nicht verflüssigt, das Stäbchen ist gramnegativ.
2. Gelatine wird verflüssigt, das Stäbchen ist gramnegativ.
3. Gelatine wird nicht verflüssigt, das Stäbchen ist grampositiv.

Die Eigenschaften der Gruppe 3 haben die Pseudodiphtheriebazillen und auch die Stämme von Wrede und Schwarz. Kliewe beschreibt die Pseudodiphtheriebazillen als kurze, plumpe Stäbchen, die am Ende keulenförmig angeschwollen sind. Nach Neißer färben sie sich gleichmäßig gelb, später nehmen sie auch Polkörperchenfärbung an. Die Stäbchen sind grampositiv, können sich aber in denselben Kulturen nach Gram entfärben. Kulturell stimmen sie mit den Stämmen von Wrede, Fränkel, Schwarz und Iff überein. Die Tierversuche jedoch sind meist negativ. Nekrosen wurden nie gesehen. Die Diphtheroide finden sich im weiblichen Genitale, was für die Fälle, wo grampositive Stäbchen gefunden wurden und eine Infektion während des Geburtsakts angenommen wird, eine Erklärung abgeben würde. Nur rufen diese Diphtheroide im Tierversuch nie Nekrosen hervor.

Schon Wrede spricht bei der Beschreibung seines Falles von der Ähnlichkeit der Herde mit Rotzknötchen, deren Erreger ja auch zur Gruppe der Pseudodiphtheriebazillen gehört. Auch Fränkel zieht die Rotzknötchen zum Vergleich heran, bemerkt aber, daß das Primäre, was bei seinen Herden zu Knötchenbildung führe, eine zirkumskripte Nekrose von Parenchymzellen ohne reaktive Vorgänge sei. Iff hält den Vergleich nicht für richtig, denn bei Rotzknötchen sei das Zentrum von dichten Anhäufungen polynukleärer Leukocyten besetzt, zwischen denen sich gegen den Rand zu fixe Bindegewebszellen, die an Epitheloidzellen erinnern, finden. Die Leukocyten des mittleren Abschnitts zeigen wie die Endothelien und Bindegewebszellen ausgedehnte Zerfallserscheinungen. Bei den Knötchen der Säuglingsleber liegt also eine primäre Nekrose des Parenchyms, bei den Rotzknötchen aber eine Reaktion des Gefäßbindegewebsapparats mit nachfolgendem Zerfall vor.

Wie schon vorher erwähnt, hält Iff das in den Herden gefundene grampositive Stäbchen nicht für den Bacillus pseudotuberculosis Pfeiffer. Vielmehr ist er der Meinung, daß dieser Bacillus als ein gesonderter anzusehen ist. Außerdem werden ja unter der Bezeichnung „Pseudotuberkulose" nicht nur die Veränderungen zusammengefaßt, die ihre Entstehung dem grampositiven Stäbchen zu verdanken haben, sondern auch die Fälle der anderen Gruppen b) und c). Die Herde jener Gruppen haben wohl eine Ähnlichkeit mit

Tuberkeln, die Erreger sind aber andere Stäbchen als bei a). Daher ist Iff der Ansicht, daß man sich nicht mit der Diagnose „Pseudotuberkulose" begnügen soll, da dieser Begriff doch einen Sammelnamen für verschiedene nicht genau bekannte Stäbchenarten darstelle.

Es läßt sich also sagen, daß sich eine Zusammenfassung aller hier beschriebenen Fälle wohl auf Grund der Ähnlichkeit der Herde, nicht aber auf Grund des Stäbchenbefunds bewerkstelligen läßt.

b) Fälle, bei welchen die in den Herden gefundenen Stäbchen gewöhnlich nur nach der Levaditi-Methode färbbar waren.

1. H. Schwarz: 1monatlicher Knabe. Tod durch Sepsis, Phlegmona gangränosa.

Befund: Leber: Mehrfache tuberkelähnliche Gebilde, besonders an der Unterfläche. Die Knötchen sind bis stecknadelkopfgroß. Die Kapillaren sind prall gefüllt, die Leberzellen sind vielfach dissoziiert. Die Knötchen sind scharf abgegrenzt und haben einen hyperämischen Grenzwall. Die Herde zeigen eine vollkommene Parenchymnekrose, zentral fehlt jede Struktur. Von den Kernen sind nur kleinste Bröckelchen erhalten. Gegen den Rand zu vermehren sich die Kerntrümmer, die nun größer werden. Am Übergang ins gesunde Gewebe erkennt man deutlich Kern- und Zellgrenzen. In den Randbezirken 5—6 Leukocyten mit pyknotischen Kernen. Die Bröckel setzen sich über der Herdumgrenzung vorwiegend in den Spalten zwischen den Leberzellbalken fort. Das Gefäßsystem ist fast nur in Form eines hyperämischen Saumes an der Knötchenbildung beteiligt. In einigen der Herde kleinere arterielle Gefäße, deren Wand zum Teil nekrotisch ist. In den Lumina zeigen die weißen Blutzellen vielfach Kernzerfall. In den nach Gram gefärbten Schnitten sind keine Bakterien nachweisbar. Mit Borax-Methylenblau sieht man Stäbchen, die morphologisch dem Pyocyaneus entsprechen. Mit der Färbung nach Levaditi erkennt man massenhaft große, ziemlich dicke Stäbchen, meist extrazellulär, die regellos verstreut sind. Schwarz meint, daß diese Bakterien zwar keine Pseudotuberkulosebazillen seien, wohl aber gleiche Veränderungen erzielen könnten. Aus Abscessen wurden grampositive und -negative Kokken, kulturell auch Streptokokken nachgewiesen. Die Milz zeigt septischen Milztumor. Aus Milz und Leber wurde das Bacterium Pyocyaneum in Reinkultur gewonnen. Der bakterioskopische Befund stimmt mit dem Resultat der Reinkultur überein.

Die Herde sind völlig aus nekrotischen Zell- und Kerntrümmern zusammengesetzt mit nur geringer Beteiligung von Leukocyten in den Randbezirken. Sie gleichen im Aufbau also durchaus den anderen bisher beschriebenen Nekrosen. H. Schwarz glaubt, daß diese Nekrosen durch den Pyocyaneus hervorgerufen wurden, der durch die Haut in den kindlichen Organismus eindrang. Eine Entstehung von miliaren Nekrosen durch den Pyocyaneus hat sich in keinem anderen Falle ergeben. In Gruppe c) wird ein Fall von Amsler geschildert, in dessen Organschnitten keine Stäbchen gefunden wurden. Bei Impfung aus der Leber fand sich zunächst ein bewegliches, gramnegatives Stäbchen, später ein typischer Pyocyaneus, der aber von Amsler bei dem absolut negativen bakteriologischen

Ergebnis als Verunreinigung aufgefaßt wird. Da im Falle Schwarz die Stäbchen jedoch auf dem Schnitt gefunden wurden, muß man wohl annehmen, daß sie als die Urheber der Herde zu gelten haben. Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Ulenhuth berichtet Lode über den Bazillus pyocyaneus. Er teilt mit, daß nach E. Fränkel die Mehrzahl der tödlich endenden Fälle Kinder besonders in den ersten Lebensmonaten betreffe. Die Infektion erfolgt durch die Haut oder aber durch den Verdauungstraktus. Die Bazillen setzen sich u. a. auch in der Leber fest und rufen dort Nekrosen besonders in den Wandungen der Pfortadergefäße hervor. Die Infektion der Pfortadergefäße könne von einer Erkrankung der Magengegend herrühren. Das pathologisch-anatomische Krankheitsbild weicht indessen von dem der sogenannten Pseudotuberkulose deutlich ab. Wenn Schwarz für seinen Fall die Behauptung aufstellt, daß die Infektion durch die Haut erfolgt sei, so ist dem entgegenzuhalten, daß die von Fränkel erwähnten Eiterpusteln nicht vorhanden waren und es somit wahrscheinlicher ist, daß die Infektion vom Magen-Darm-Traktus erfolgte.

2. L. Schwarz: 2monatliches männliches Kind, das spontan geboren wurde. Anhaltspunkte für Lues sind nicht da. Das Kind saugt nicht an der Mutterbrust. Am 3. Tag bekommt es Krämpfe. Es tritt eine starke Gelbsucht auf, die Hände werden blau. Soorbeläge auf der Mundschleimhaut. Das Kind bekommt Fieber, es wird dyspnoisch. Schwellung und Rötung des Nabels. Tod am Ende des zweiten Monats an Ernährungsstörungen und anschließender Pneumonie.

Befund: Colitis, verdickte Magenschleimhaut.

Leber: Oberflächlich findet man dicht nebeneinandergelagerte bis stecknadelkopfgroße graugelbe Herde, die unter der Kapsel hervorschimmern. Die größeren Herde enthalten ein etwas eingesunkenes rötlichbraunes Zentrum und haben durchschnittlich die Größe eines halben Leberläppchens. Der Übergang ins gesunde Lebergewebe ist scharf. In den Nekroseherden sieht man einzelne Leberzellen. Sonst baut sich der Herd aus Kern- und Zellverfallsprodukten auf, sowie aus schwer veränderten Leberzellen mit stark schaumigem Zelleib und pyknotischen Kernen. Reichlich findet man außerdem gestreckte blasige Zellen mit zum Teil hellem Leib und kleinen, gut sichtbaren Kernen, daneben spindelige Zellen. Die Kapillaren sind stark gefüllt und erweitert. Vereinzelt sieht man auch kleine Blutungen in den größeren Herden, die dem oben beschriebenen roten Zentrum entsprechen.

Nebennieren: In ihnen zeigen sich Herde von gleicher Beschaffenheit wie in der Leber. Bakterien sind nicht nachweisbar, dagegen nach Levaditi gefärbte Stäbchen.

Die Herde erweisen sich als Nekrosen mit Übergang in Granulombildung. L. Schwarz erblickt die Ursache der Nekrosen in einer enterogenen Infektion. Das krankhafte Verhalten des Kindes gleich nach der Geburt läßt daran denken, daß das Kind bereits intrauterin, allenfalls intra partum infiziert wurde.

3. Schneider: 3monatliches männliches frühgeborenes Kind; die Eltern sind gesund. Anfangs entwickelte sich das Kind gut mit Muttermilch. Beim Abstillen erkrankte es an Brechdurchfall, der trotz Wiederaufnahme der Ernährung mit Frauenmilch toxischen Charakter annahm.

Befund: Leber: Auf der Oberfläche liegen zerstreut hirsekorngroße und kleinere nicht prominente graugelbe Flecken, die vereinzelt auf dem Schnitt sichtbar sind. Die acinöse Zeichnung ist wenig deutlich. Makroskopisch sehen die Knötchen etwa wie bei einer Tuberkelaussaat aus. Mikroskopisch sieht man vereinzelt acinusgroße und kleinere Herde. In den Kapillaren sind neben gewöhnlichen Blutelementen einzelne und kleine Gruppen von Myelocyten. Die Leberzellen der Peripherie sind leicht fettig infiltriert. Die Herde sind rundlich und gegen das Lebergewebe unscharf abgegrenzt. In den Herden erblickt man eine dichte zellige Anhäufung. Von den Leberzellen sind nur noch einzelne geschrumpfte Elemente vorhanden mit teils pyknotischen, teils bläschenförmigen zerknitterten Kernen oder man sieht nur noch kernlose Zelltrümmer. Die Hauptmasse der Zellen bilden polynukleäre Leukocyten in verschiedenen Zerfallsstadien, daneben vereinzelte Rundzellen und spindelige ovale Endothelien. Mitosen oder Vermehrung von Leberzellen sind nicht nachzuweisen. Mit Viktoriablau sieht man in manchen Herden ein zartes Fibrinnetz. Die Kapillaren treten deutlich hervor, sie sind mit Leukocyten vollgestopft, dazwischen verschmälerte Leberzellbälkchen mit teils kernlosen, teils pyknotischen Elementen. Ein Kapillarlumen findet sich in den kleinsten Herden, von denen aus dichte Leukocytenhaufen zwischen die benachbarten degenerierten und dissoziierten Leberzellen gehen. Die Herde sind also Nekrosen des Lebergewebes mit sekundären reaktiven entzündlichen Veränderungen, so daß manche Herde absceßartigen Charakter annehmen. Proliferative Vorgänge fehlen. Mit der Levaditischen Färbung wurden in den Herden zahlreiche Stäbchen von 8—10 μ Größe nachgewiesen. Die Stäbchen haben die verschiedensten Formen und Biegungen; die geraden liegen mehr frei, die gebogenen mehr intrazellulär, meist in polynukleären Leukocyten. An den Rändern der Herde sind nur wenig Stäbchen, im gesunden Gewebe keine vorhanden. Die Stäbchen sind gramnegativ.

Es handelt sich also um nekrotische Herde, die dieses Mal eine starke entzündliche Reaktion aufweisen. Die isolierte Erkrankung der Leber und das Vorhandensein von Darmstörungen sprechen für eine enterogene Infektion.

4. Werthemann: 6monatliches männliches Kind, das spontan geboren wurde. Der Nabel zeigte keine Rötung. 4 Wochen nach der Geburt bekam das Kind ein nässendes Ekzem. Es litt an dauerndem Juckreiz, so daß es 14 Tage vor seinem Tod durch Kratzen ein Erysipel im Gesicht bekam, an dessen Folgen es zugrunde ging.

Befund: Leber: Multiple miliare, in Granulome übergehende, bis stecknadelkopfgroße, diffus verteilte Nekroseherde. Mit der Levaditischen Versilberungsmethode fanden sich in den Herden stäbchenartige Gebilde. Makroskopisch und mikroskopisch sollen sich die Herde mit denen von Schneider, Fränkel und L. Schwarz decken. Am Nabel war nichts Pathologisches zu entdecken. In den letzten 2 Lebenstagen traten Durchfälle auf, wozu Werthemann bemerkt: „Wenn wir wissen, daß bei Säuglingen fast immer zu schweren Infektionen Magen-Darm-Störungen hinzutreten, so nimmt uns nicht wunder, wenn auch bei den

Lebernekrosen gleichzeitig Darmaffektionen mit Durchfällen bestehen." Werthemann glaubt, daß die miliaren Lebernekrosen bei Säuglingen ihre Infektion vom Nabel aus nehmen. Dies nimmt er auch in seinem Fall an, wenn er es auch nicht beweisen kann, denn am Nabel und den Nabelgefäßen war nichts Pathologisches nachzuweisen.

Diese Behauptung ermangelt jeglichen Beweises. In Anbetracht der vorhandenen Enteritis ist es vielmehr wahrscheinlich, daß der Darm die Eintrittspforte für die Infektion darstellt.

5. Kantschewa: 9monatliches Mädchen, gestorben an Bronchopneumonie. Das Kind bekam 7 Monate nur Muttermilch und entwickelte sich gut. Im 8. Monat bekam es krampfartigen Husten und dyspnoische Zustände. Aus Urethra und Vagina entleerte sich eitrige Flüssigkeit. Dem Ende zu hatte das Kind dauernd Diarrhoe. Der Vater ist anscheinend gesund, die Mutter „hat immer mit der Lunge zu tun, hustet viel und hat Auswurf".

Befund: Leber: Zahlreiche hirsekorngroße gelbe Punkte auf der Oberfläche, auf der Schnittfläche zeigen die Fleckchen einen mehr oder weniger blassen Hof. Die Herde weisen besonders an der Peripherie ziemlichen Kernreichtum auf. Die Kerne zeigen Karryorrhexis und unregelmäßige Formen. Es lassen sich in den Herden Lymphocyten, polynukleäre Leukocyten und Endothelien erkennen. Die Leberzellbalken zeigen schon an der Peripherie Auflockerung und Zerfall in rundlichen Schollen. In der zellreichen Zone der Herde sieht man nur noch kernlose Reste, im Zentrum Kerntrümmer und Leberzellenreste. Häufig spannt sich in den Herden ein zartes Fibrinnetz aus. Die Kapillaren sind prall gefüllt. Mit der Levaditischen Versilberungsmethode findet man in den Herden reichlich Stäbchen von 8—10 μ Länge und 1 μ Breite. Die Enden sind gewöhnlich abgestumpft. Die meisten Stäbchen sind gerade, andere sind U- und S-förmig oder auch zur Schleife aufgerollt. An den Herdwänden werden die Stäbchen selten.

Die Herde stellen also Nekrosen mit starker entzündlicher Reaktion dar. Ob man berechtigt ist, mit Werthemann anzunehmen, daß bereits ein Übergang zur Granulombildung vorliegt, erscheint zweifelhaft.

In die soeben besprochene Gruppe gehört ein Fall, der im Pathologischen Institut des städt. Katharinenhospitals Stuttgart beobachtet wurde und der im folgenden eingehend geschildert werden soll:

Aus der Geburtsgeschichte, für deren Überlassung ich dem Leiter der Landeshebammenschule Herrn Obermedizinalrat Dr. Fetzer, zu Dank verpflichtet bin, geht folgendes hervor:

Die 30jährige Mutter, eine Erstgebärende, hatte in ihrer Kindheit die Masern durchgemacht und war seither nie ernstlich krank. Die Periode war regelmäßig, öfters bekam sie während derselben „Krämpfe". Die Schwangerschaft verlief völlig normal. In die Klinik wurde sie mit Beinödemen beiderseits aufgenommen. Die Zeit vom Wehenbeginn bis zum Blasensprung betrug 25 Stunden. Bereits eine halbe Stunde nach dem Blasensprung erfolgte die

Geburt eines 2480 g schweren, 47 cm langen, ausgetragenen männlichen Neugeborenen. Das Kind kam ohne Geburtsgeschwulst zur Welt. Sogleich nach der Geburt war auffallend, daß das Kind nur wimmerte und bei der Einatmung deutlich schniefte. Der alsbald nach der Geburt angefertigte Nasenabstrich ergab: Keine Diphtheriebazillen, keine Spirochäten, einige diphtherieunverdächtige Stäbchen, mehrfach extrazelluläre gramnegative Diplobazillen. Das Kind erholte sich am ersten Tage nach der Geburt ordentlich, es trank 55 ccm abgepumpte Milch und 25 ccm Tee. Am zweiten Tage verschlechterte sich jedoch das Befinden sehr. Das Kind schniefte weiter stark, was Verdacht auf Lues congenita aufkommen ließ. Es bekam dauernd asphyktische Anfälle, so daß man ihm einen Trachealkatheter einlegen mußte. Kaum 48 Stunden alt, starb das Kind unter zunehmender Dyspnoe. Das Wochenbett der Mutter verlief völlig normal ohne jeglichen Temperaturanstieg. 5 Tage nach der Geburt konnte sie bereits wieder aufstehen. Wegen des Verdachts auf eine Lues congenita beim Kinde wurde bei der Mutter die Wassermannsche Reaktion angestellt, jedoch war sie wie auch alle übrigen bakteriologischen und serologischen Reaktionen des Blutes negativ.

Befund: Die Sektion des Kindes ergab, daß keinerlei Anzeichen für ein Geburtstrauma vorhanden waren. In den Lungen fanden sich atelektatische Herde, die übrigen Lungenabschnitte waren gut lufthaltig; nirgends ein Zeichen für pneumonische Infiltration. Am Herzen keine Mißbildungen. Als einziger pathologischer Organbefund ließ sich eine Knötchenaussaat in der Leber feststellen. Bereits an der Oberfläche fanden sich ziemlich gleichmäßig verteilte stecknadelkopfgroße, gelbweißliche Herde, die durch die Kapsel durchschimmern. Auch auf der Schnittfläche zeigten sich zahlreiche kleine knötchenförmige Herde, die allerdings nicht über die Schnittfläche hervorragen. Die Milz war nicht vergrößert. An den übrigen Organen ließen sich nirgends Knötchenbildungen makroskopisch feststellen, auch die Nebennieren erschienen makroskopisch unverändert. Die Schleimhaut des Magendarmkanals ist glatt und blaß. Die Schleimhaut der Nase erschien leicht gerötet. Ikterus bestand nicht.

Mikroskopischer Befund:

Leber: Die Schnitte zeigen zahlreiche gleichmäßig über das Lebergewebe verteilte Herdchen, die etwa der Größe eines submiliaren Tuberkels entsprechen, doch sind die Knötchen nicht gleich groß. Die Knötchen sind im Schnitt kreisrund und scharf gegen das Lebergewebe abgesetzt. Die angrenzenden Leberzellen erscheinen mitunter etwas komprimiert. Auffallend ist der große Zellreichtum der Herde. Bei den meisten kleinen Herden treten Nekrosen wenig deutlich hervor; bei stärkerer Vergrößerung jedoch erkennt man vereinzelt feinste Kerntrümmer. Nur ab und zu trifft man auf besonders große Knötchen, in denen die Neigung zu Kernzerfall stärker ausgeprägt ist. Die die Knötchen zusammensetzenden Zellen sind vorwiegend rund oder länglich mit großen blassen Kernen, mithin Zellen, die man als epitheloide Zellen bezeichnen könnte. In spärlicher Menge eingestreut finden sich Lymphocyten und Leukocyten. Riesenzellen fehlen, auch Mitosen werden vermißt. Außerhalb der Knötchen sind die Leberzellen ziemlich gut erhalten; nur vereinzelte Leberzellen weisen einige Fettropfen auf. Zwischen den Leberzellbalken sieht man innerhalb der Kapillaren stellenweise kleine Zellanhäufungen, die infolge ihrer dunklen Kerne als Blut-

bildungsherde deutlich kenntlich sind. Die Kupfferschen Sternzellen sind vielfach ungewöhnlich groß und enthalten häufig phagocytierte rote und weiße Blutzellen. In den Glissonschen Dreiecken finden sich an zahlreichen Stellen Zellanhäufungen, die ebenfalls als Blutbildungsherde anzusprechen sind. Da die Knötchen eine gewisse Ähnlichkeit mit miliaren Gummen aufweisen, wurden Levaditi-Färbungen angestellt. Spirochäten konnten jedoch nirgends nachgewiesen werden. In den Levaditi-Präparaten zeigt sich jedoch, daß innerhalb der Knötchen massenhaft plumpe Stäbchen durch die Versilberung zur Darstellung kamen. In einzelnen Knötchen konnte im Schnitt bis 200 solcher Stäbchen gezählt werden. Die Stäbchen sind von sehr verschiedener Länge, teils fast so kurz wie Kokken, dann wieder manchmal fast von der doppelten Größe eines Tuberkelbazillus, die meisten jedoch sind kleiner, aber dicker als ein Tuberkelbazillus. Die Form der Stäbchen ist sehr verschieden. Die meisten sind gerade, andere sind jedoch mehr oder weniger gekrümmt. In Gram-Präparaten zeigt sich deutlich, daß die Knötchen von einem feinen Netzwerk von Fibrinfäden durchsetzt sind. Vereinzelt finden sich gramnegative Stäbchen, die kürzer als Tuberkelbazillen sind und schlanker als in den Levaditi-Präparaten wirken. Ein Teil der Stäbchen ist phagocytiert. Besonders deutlich treten die gramnegativen Stäbchen in den nach Gram gefärbten Ausstrichpräparaten hervor. Auch in Methylenblau-Präparaten sind die Stäbchen deutlich zu erkennen.

N e b e n n i e r e n : Im H.E.-Präparat fallen zahlreiche Knötchen verschiedener Größe auf, die vorwiegend in der Marksubstanz, jedoch auch in der Rinde gelegen sind. Sie entsprechen in ihrem zelligen Aufbau im wesentlichen den Knötchen in der Leber, jedoch erreichen sie zum Teil noch größer Ausmaße. Auch hier stellt man fest, daß in den größeren Knötchen Neigung zu Kernzerfall besteht. Bemerkenswert ist ferner, daß die Knötchen in größerer Zahl als in der Leber Leukocyten enthalten. Bezüglich der Stäbchen, die sowohl in Levaditi- wie in Gram- und Methylenblau-Präparaten gefunden wurden, ist zu sagen, daß ihre Zahl größer ist als in der Leber. Auch hier wurden namentlich in Ausstrichpräparaten reichlich gramnegative Stäbchen gefunden.

L u n g e n : In kleinen herdförmigen Bezirken ist das Lungengewebe atelektatisch. In den Bronchien wie in den Alveolen sind keine entzündlichen Veränderungen zu bemerken.

Wegen des auffallenden Schniefens des Kindes wurden auch Schnitte aus einem Stückchen der unteren N a s e n m u s c h e l gemacht. Man fand Defekte des Schleimhautepithels und eine entzündliche Infiltration, an der vorwiegend Leukocyten beteiligt sind.

Zusammengefaßt handelt es sich also in diesem Falle um s u b m i l i a r e G r a n u l o m b i l d u n g e n in der L e b e r und den N e b e n n i e r e n bei einem 2 Tage alten Neugeborenen. Das Kind wies sofort nach der Geburt deutliche Zeichen einer Rhinitis auf, die später auch durch den mikroskopischen Befund bestätigt wurde. Da die Ausbildung einer Rhinitis einige Zeit benötigt und die Zeit vom Blasensprung bis zur Geburt des Kindes nur eine halbe Stunde dauerte, ist es ausgeschlossen, daß die Vagina als unmittelbare Infektionsquelle in Frage kommt. Vielmehr muß angenommen werden, daß die Infektion der Nasenschleimhaut zu einer früheren Zeit erfolgte, als das Kind sich noch im Uterus befand. Bei einer Infektion des Kindes im Uterus sind zwei Möglichkeiten ins Auge zu fassen: entweder die Keime wurden auf dem Blutwege durch die Placenta hindurch auf die Frucht übertragen,

oder aber der Eintritt der Keime erfolgte auf dem Umwege über das Fruchtwasser. Diese letztere Möglichkeit wird man besonders in den Fällen als wahrscheinlich ansehen, in denen die Schleimhäute der Luftwege und des Verdauungstraktus Veränderungen aufweisen. Die in unserem Falle unmittelbar nach der Geburt deutlich in Erscheinung tretende Rhinitis spricht dafür, daß Infektionserreger aus dem Fruchtwasser aufgenommen wurden. Es ist in diesem Fall als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß die Erreger, die sich in der Scheide befanden, aufwanderten und durch die Eihäute ins Fruchtwasser gelangten. Eine Infektion des Fruchtwassers kann durch Aufwanderung von Keimen aus der Scheide erfolgen, auch zu einem Zeitpunkt, zu dem die Blase noch steht. Ob eine Infektion des Fruchtwassers von der Scheide her noch vor Eröffnung des Muttermundes, also vor Beginn der Geburt erfolgen kann, ist nicht bekannt. Es steht fest, daß die Frucht während ihres Foetallebens durch den Mund Fruchtwasser aufnimmt. Somit besteht die Möglichkeit einer Infektion der Schleimhäute des Verdauungstraktus, von denen aus Keime durch die Pfortader weiter nach der Leber verschleppt werden können. Dieser Keimtransport ist denkbar auch in solchen Fällen, in denen wie bei unserem Fall eine Veränderung der Magendarmschleimhaut nicht nachweisbar ist.

Wie in zahlreichen anderen Fällen, ist auch in unserem Falle die Mutter völlig gesund. Auch die Scheide war nicht sichtbar erkrankt. Es ist durchaus vorstellbar, daß Keime, die für die Schleimhaut der Scheide harmlose Saprophyten darstellen, für das Kind bei Aufnahme in den Verdauungstraktus oder in die Luftwege pathogen sein können. Leider ist über die Scheidenflora bei der Mutter des Kindes nichts näheres bekannt. Das Blut erwies sich als steril.

Die Frage, zu welcher Zeit des intrauterinen Lebens die Infektion erfolgte, ist nicht exakt zu beantworten. Das Vorhandensein von Granulomen im Bereich der Nekrosen läßt vermuten, daß der Beginn der Erkrankung mindestens einige Tage zurückliegt. Da das Kind 2 Tage gelebt hatte und sicherlich bereits im Augenblick der Geburt infiziert war, wird man als Mindestgrenze einen Zeitraum von 3 Tagen annehmen müssen. Spätestens könnte also der Zeitpunkt der Infektion mit dem des Geburtsbeginnes zusammenfallen. Experimentelle Erfahrungen haben den Beweis erbracht, daß frühestens nach 2 Tagen Nekrosen auftreten. Für Granulombildung wird zweifellos eine längere Zeit benötigt werden. Es erscheint durchaus denkbar und sogar wahrscheinlich, daß die Infektion bereits mehrere Tage vor Geburtsbeginn erfolgte.

Am strittigsten sind die Ansichten über die in dieser Gruppe

aufgezählten Fälle, die ätiologisch sicher sehr verschieden zu bewerten sind. Die Darstellbarkeit von Bakterien mit Hilfe der Levaditi-Methode trifft für verschiedene Bakterien zu, sie gibt mithin keine Möglichkeit, bestimmte Bakterienarten zu erkennen. Auffallend ist die vielfach sehr verschiedene Form und Größe der Stäbchen. Durch Bildung von Silberniederschlägen an der Bakterienoberfläche erfahren die Stäbchen auch eine Änderung in Größe und Form, sie erscheinen plumper und größer als der Wirklichkeit entspricht. Diese verschiedene Gestalt der Stäbchen fiel schon L. Schwarz bei den Fällen Schneiders und Kantschewas auf. Schwarz hält nun diese argentophilen Stäbchen nicht für die Erreger der Herde. Er hält es für verdächtig, daß die Stäbchen nur in den Nekroseherden und sonst nirgends vorkommen. Schwarz untersuchte mit der Levaditi-Methode Stücke von Lungengangrän, Niereninfarkt und eitriger Pyelonephritis. Überall fand er diese Gebilde in den nekrotischen Massen, die sich nach der Levaditi-Methode gut, mit den übrigen Färbemethoden aber schlecht darstellen ließen. Daher glaubt nun L. Schwarz, daß diese Gebilde irgendwelche Fäulniskeime darstellen, die sich sekundär dort angesiedelt hätten. Es fragt sich nun aber, ob diese Ansicht von L. Schwarz einen Beweis gegen die Erregernatur der Stäbchen darstellt, denn es ist auch nicht einzusehen, warum diese Fäulniskeime, wenn sie sekundär eingewandert sind, nur in den Nekroseherden überall anzutreffen sind und sonst nirgends im Gewebe. Außerdem gibt es ja auch zuweilen in der Vagina Keime, deren Form und Größe auch innerhalb desselben Stammes sehr wechseln kann, so daß die Vielgestaltigkeit der Stäbchen keinen unbedingten Beweis gegen ihre Erregernatur darstellt.

Die in dieser Gruppe vereinigten Fälle haben sicher nicht alle einen und denselben Bazillus zum Erreger ihrer Nekrosen. Die Levaditi-Färbung stellt ja keine spezifische Methode zur Darstellung eines Bazillus dar. So ist jedenfalls der Fall von H. Schwarz, den dieser auf den Bazillus pyocyaneus zurückführt, als ein gesonderter zu betrachten. Die Vielgestaltigkeit der Stäbchen ist den Fällen von Schneider, Kantschewa und Werthemann gemeinsam. Es handelt sich möglicherweise um ein und denselben Erreger. Bei dem Fall von L. Schwarz weist die Vorgeschichte, der Befund und die Annahme der Infektionsquelle große Ähnlichkeiten mit unserem Fall auf, so daß es nicht ausgeschlossen erscheint, daß es sich um dasselbe Stäbchen handelt.

Die in diesen Fällen geschilderten Stäbchen sind also mindestens dreierlei verschiedene Arten:

a) Der Pyocyaneusfall von H. Schwarz.

b) Die Stäbchen von Schneider, Kantschewa und Werthemann.

c) Die Stäbchen von L. Schwarz und unserem Fall.

Mit dem Infektionsweg verhält es sich also in dieser Gruppe wohl folgendermaßen:

Autor:	Alter:	Infektionsweg:
H. Schwarz	1 Monat	enterogen bzw. Haut
L. Schwarz	2 Monate	intrauterin bzw. Vagina
Schneider	3 Monate	enterogen
Werthemann	6 Monate	enterogen
Kantschewa	9 Monate	enterogen
Nebinger	2 Tage	intrauterin

c) Fälle mit Nekroseherden ohne Stäbchenfund.

1. Iff (2): 8tägige weibliche Frühgeburt. Tod durch Pneumonie. Das Kind nahm keine Nahrung an. Am 5. Tag trat leichter Ikterus und Cyanose auf. Exitus am 8. Tage.

Befund: Milz: Akuter Milztumor.

Leber: Unter der Kapsel zahlreiche konfluierende Herde von ungefähr 1 mm Größe. Auf der Schnittfläche bietet sich dasselbe Bild. Die Herde sind scharf abgegrenzt gegen das gesunde Gewebe und zeigen keine Beziehung zu den Gefäßen und Gallengängen. An der Peripherie sieht man gut erhaltene Leberzellen. Die Kerne sind pyknotisch oder aufgesplittert, hie und da Kernwandhyperchromatose. Im Protoplasma sind Vakuolen häufig. Dem Zentrum der Nekrosen zu werden die Zellgrenzen unscharf, schließlich verwischen sie sich und man erkennt nur noch Kern- und Zellzerfallstrümmer. Nirgends sind Riesen- oder Epitheloidzellen zu sehen. An der Peripherie enthalten die Leberzellen zum Teil feintropfiges Fett, in den Nekrosen ist fein- bis grobtropfiges Fett, die gesunden Leberzellen sind fettfrei. Die Kapillaren sind stark gefüllt. Die Glissonschen Scheiden sind mit Lymphocyten und wenig eosinophilen Leukocyten infiltriert. In den Nekroseherden zeigt sich häufig ein feinfädiges Fibrinnetz. Bakterien konnten nicht nachgewiesen werden.

Die Herde Iffs sind also Nekrosen, die der Mitte zu verstärkt zum Ausdruck kommen. Iff sieht die Nekroseherde als Folgen einer alimentären Intoxikation an. In den 2 folgenden Fällen kennzeichnet sich der Befund in ähnlicher Weise.

2. Amsler: 9tägige weibliche Frühgeburt. Die Mutter ist völlig gesund. Das Kind wurde nur mit Muttermilch ernährt, erbrach aber sehr viel.

Befund: Leber: Gelbweiße, rundliche, trübe Herde von 0,1 bis 1 mm Größe, zwischen denen man noch kleinste Herdchen von gleichem Aussehen antrifft. Sie bestehen aus noch erkennbaren gequollenen Leberzellen mit vergrößerten Kernen, zum größten Teil aber aus einer strukturlosen Masse mit Chromatinbröckeln. Der Übergang ins gesunde Lebergewebe ist plötzlich, ohne Reaktionserscheinungen im Sinne einer Demarkierung, nur an der Peripherie und teilweise im Zentrum der Nekrosen erkennt man eigentümliche Riesenzellen, die sich mit Sicherheit auf Leberzellen zurückführen lassen.

Nebennieren: Man findet Herde von gleichem Aussehen wie in der Leber. In den Herden sind die Rindenzellen gerade noch erkennbar, die Kerne eben noch angedeutet und vergrößert. Sonst bestehen die Herde aus einer mehr

oder weniger strukturlosen Masse und reichlich Chromatintrümmern. Die Herde gehen fast unmittelbar in das Rindengewebe über. Bazillen konnten nicht nachgewiesen werden.

Auch hier handelt es sich wieder um reine Nekrosen. Amsler hält die Annahme einer alimentären Intoxikation für am wahrscheinlichsten, wenngleich er weiß, daß Bedenken vorliegen, da das Kind nur mit Muttermilch ernährt wurde. Er nimmt an, daß für das lebensschwache Kind selbst die Muttermilch noch zu different gewesen sei. Für diese Hypothese spreche auch, daß gerade Leber und Rinde der Nebennieren befallen seien, d. h. Gewebe, denen blutentgiftende Eigenschaften zukommen. Man wird diesen Schlußfolgerungen des Autors naturgemäß mit Skepsis begegnen. Bei Impfung aus der Leber wuchsen zunächst bewegliche gramnegative Stäbchen, später ein typischer Pyocyaneus, der von Amsler bei dem absolut negativen bakterioskopischen Ergebnis als Verunreinigung aufgefaßt wird.

3. Schleussing: 3 Wochen alte männliche frühgeborene Zwillinge mit Varizellen, die ohne Komplikationen starben.

Befund: Leber: Die Oberfläche wie die Schnittfläche ist übersät von kleinen bis hirsekorngroßen grauweißen Herden. Die Herde liegen fast ausschließlich innerhalb der Leberläppchen. Die veränderten Leberzellen haben einen abgegrenzten Zelleib, doch färbt sich das Protoplasma heller als bei normalen Leberzellen. Hie und da Fettröpfchen in den veränderten Leberzellen. Die Kerne sind meist nicht darstellbar. Vereinzelt sieht man Kernpyknose bei den Zellen der Bindegewebsreihe. Die Gefäße außerhalb der Herde sind stark mit Blut gefüllt.

Milz: Sie zeigt reichlich umschriebene grauweißliche Herde im Gewebe regellos verteilt, die Follikel sind jedoch frei. In den Nekrosen erblickt man reichlich Zellen verringerter Färbbarkeit. Bei den Kernen sieht man Chromatinumlagerungen, Pyknose oder Kernzerfall. Nirgends findet sich eine entzündliche Reaktion.

Nebennieren: Makroskopisch ist nichts zu erkennen, mikroskopisch sieht man Herde, die auf die Rinde beschränkt sind. Die grobe Gewebsstruktur ist innerhalb der Herde erhalten. Die Gefäße innerhalb der Nekrose sind stark mit Blut gefüllt. Eine entzündliche Reaktion fehlt. Bakterien wurden nicht gefunden.

Dieser Fall liegt ähnlich wie die zwei vorhergehenden. Alle drei Fälle zeigen Nekrosen mit einer geringen oder gar keiner Beteiligung von Leukocyten. Schleussing läßt die Frage der Ätiologie offen. H. Schwarz hält ein Nebeneinander zweier Veränderungen durchaus für möglich, besonders, da sonst keine pathologischen Veränderungen gefunden wurden. Er rechnet den Fall zu den enterogenen Infektionen. Mit der gleichen Berechtigung wird man diesen Fall den toxisch bedingten Lebernekrosen einreihen können.

4. Kaufmann: 2 Monate alter Knabe mit chronischer Gastroenteritis.

Befund: Leber: Sie ist dicht durchsetzt mit kleinsten, makroskopisch eben sichtbaren trüben gelbgrünlichen Pünktchen.

Der Bericht Kaufmanns über diesen Fall in seinem Lehrbuch ist sehr kurz. Angaben über den mikroskopischen Befund der Herde wurden nicht gemacht. Der Verfasser glaubt an eine alimentäre Intoxikation oder eine intestinale Infektion.

5. Konschegg: 8monatlicher Knabe mit Pneumonie. Er litt an krampfartigen Hustenanfällen mit Dyspnoe.

Anatomische Diagnose: Lobärpneumonie, eitrige Bronchitis, Milztumor, Enteritis, Pachymeningitis hämorrhagica, Otitis media.

Befund: Leber: Durch die Kapsel scheinen zahllose hanf- bis hirsekorngroße graue oder gelbe knötchenartige Herde, die etwas vorspringen und vorwiegend rundlich-oval, manchmal auch ausgezackt sind. Die Läppchenzeichnung ist nicht wahrnehmbar.

Mikroskopisch: Miliare und submiliare Herdchen, in deren Zentrum gerade noch erkennbare Leberzellen mit degenerierten Kernen zu sehen sind, außerdem noch Kerne — wohl von Kupfferschen Sternzellen —, polynukleäre Leukocyten mit zerfallenden Kernen und kleine Rundzellen. Der Übergang von der Koagulationsnekrose zum gesunden Gewebe vollzieht sich allmählich. Riesenzellen sind häufig. Die Kapillaren in den Randpartien sind erweitert und enthalten viel Leukocyten. In Leber, Milz und Nebennieren fanden sich Diplokokken, doch meint der Verfasser, daß sie sich ätiologisch nicht verwerten lassen.

Hier werden Nekrosen mit Übergang in Granulombildung geschildert. Konschegg ist der Ansicht, daß die Herde durch den Einfluß toxischer Stoffwechselprodukte entstanden.

6. H. Schwarz: 9½monatlicher Knabe mit Pneumonie.

Anatomische Diagnose: Katarrhalische Gastroenteritis, frische Peritonitis, Otitis media, rachitischer Rosenkranz, Pseudotuberkulose der Leber.

Befund: Leber: Multiple disseminierte hirsekorngroße, grauweiße, opake Granulome, die zum Teil subserös liegen, mit deutlichen Vorwölbungen an der Oberfläche. Die Leber ist großtropfig verfettet. Die Knötchen sind 0,3 bis 0,9 mm groß. Sie sind im Gewebe verstreut und zeigen sichere Beziehungen zum Gefäßsystem. Die kleineren Herde sitzen der Zentralvene auf. Wucherungsvorgänge fehlen. Die Herde sind hochgradig nekrotisch und bestehen aus einer opaken Trümmermasse, die unmittelbar in das gesunde Gewebe übergeht. Spärlich ziehen gelapptkernige Leukocyten strahlig von der Zentralvene gegen die Nekrose. In den großen Herden zählt man bis 30 Leukocyten, vereinzelt auch Plasmazellen. Im Inneren der Knötchen sind keine Gefäße zu finden. Bakterien konnten nicht nachgewiesen werden.

H. Schwarz kennzeichnet seine Herde als Granulome. Den Leukocyten kommt hier eine wesentliche Beteiligung am Aufbau der Herde zu. H. Schwarz führt die Entstehung der Herde auf eine alimentäre Intoxikation zurück.

7. Schneider: 14monatliches Mädchen, gestorben an chronischer Pneumonie nach Masern.

Befund: Leber: Zahlreiche punktförmige miliare, gelbe, feste Knötchen über Ober- und Schnittfläche. Die Läppchenzeichnung ist deutlich. Die Herde sind rundlich von der Größe eines Acinus und darüber. Ein Herd liegt in der Nachbarschaft eines Pfortaderastes und reicht bis in die Wand einer großen

Lebervene hinein. Die Herde lassen gewöhnlich 2 Zonen erkennen, deren äußere nicht immer vollständig ist. Die Hauptmasse bildet die Innenzone, die aus nekrotischem Lebergewebe besteht. Die äußere Ringschicht ist von Leukocyten durchsetzt und kann absceßartigen Charakter annehmen. Die Nekrosezone besteht aus nekrotischen Leberzellbalken. Daneben sind isolierte Leberzellen mit Kerndegeneration, vielfach auch neue kernlose Schollen und dazwischen feine Kerntrümmer zu sehen. Oft ist nur das Kapillargerüst deutlich. Die Lumina sind erfüllt von Fibrinfäden und Erythrocyten. Der Peripherie zu sind mehr gelapptkernige Leukocyten dazwischengemengt, die schließlich die Masse bilden. Vereinzelt findet man größere rundkernige Phagocyten. Mitosen oder Proliferation sind nicht nachweisbar. Die Glissonschen Züge in der Nähe der Herde zeigen von Plasmazellen durchsetzte Rundzelleninfiltrate. Das anstoßende Gewebe ist leicht komprimiert. Bakterien sind nicht zu finden.

Die Herde erscheinen also als Nekrosen mit einer leukocytären Randzone. Schneider hält die Nekrosen für die Folgen einer enterogenen Infektion. In Anbetracht des negativen Bakterienbefundes kann möglicherweise auch dieser Fall auf eine alimentäre Intoxikation zurückgeführt werden.

In dieser Gruppe werden die Herde je nach Annahme der ursächlichen Schädigung auf alimentäre Intoxikation bzw. auf enterogene Infektion zurückgeführt. Die eine Meinung ist die, daß hier mit Bazillen überhaupt nicht zu rechen ist, wie dies auch die Meinung von Iff ist: „Es ist bekannt, daß nichtspezifische Darmerkrankungen bei Erwachsenen miliare Lebernekrosen ohne bakterielle Grundlagen verursachen können. Wir dürfen deshalb annehmen, daß auch beim Säugling die so häufigen Darmerkrankungen unter besonderen, freilich nicht bekannten Umständen zu miliaren Lebernekrosen führen können."

Die andere Ansicht ist die von L. Schwarz, der annimmt, daß die Herde, in welchen keine Bazillen gefunden wurden, sekundär gereinigte Gebilde darstellen, die an und für sich Bakterien ihre Entstehung verdanken. Schon Wrede, später Eugen Kirch, nahmen an, daß der Unterschied an zelligen Bestandteilen dem verschiedenen Alter der Herde zuzuschreiben sei. L. Schwarz sucht nun den Unterschied an zelligen Bestandteilen und der Menge der Stäbchen mit dem Alter der Herde in Verbindung zu bringen: bei den Frühgestorbenen hätten wir immer positiven Bakterienfund, bei den Säuglingen zwischen 2 und 14 Monaten aber einen negativen. Eine Ausnahme mache der Fall Amsler, der jedoch auch andere Abweichungen wie Riesenzellbildung aufweise, so daß hier auch andere ursächliche Momente eine Rolle spielen könnten. Erblickt man nun im Geburtsvorgang die Ursache der Infektion, so seien die Herde bei den frühgestorbenen Säuglingen die beginnenden Stadien der Infektion, während man dann bei den älteren Säuglingen die Ausgangsstadien einer bazillären Infektion antreffe. Er belegt seine Ansicht mit seinen 3 Fällen:

Alter:	Zellmenge	Bakterienmenge
10 Tage	sehr zellreich	reichlich Bakterien
2 Monate	weniger zellreich	keine Bakterien (aber Levaditi-Stäbchen!)
9½ Monate	am wenigsten zellreich	vereinzelt Bakterien

Iff sieht jedoch darin keinen Beweis, denn der bakterienpositive Fall von Fränkel war 10 Wochen alt, während andererseits bei dem 9 Tage alten Säugling Amslers und seiner 8tägigen Frühgeburt keine Bazillen nachgewiesen werden konnten. Trotz dieser Einwendungen erscheint mir die Ansicht von L. Schwarz sehr einleuchtend, wenngleich ich nicht verstehe, warum er bei seinem 2 Monate alten Säugling die Levaditi-Stäbchen nicht als Bakterienbefund wertet. Ich glaube zwar, daß man nicht anzunehmen hat, daß alle Fälle mit negativem Bakterienbefund einer bakteriellen Infektion ihre Entstehung zu verdanken haben, denn es gibt zweifellos eine Entstehung von Nekrosen auf rein toxischer Grundlage. Immerhin ist es wohl möglich, daß es in Gruppe c) Fälle gibt, deren Nekrosen durch Bakterien entstanden, die im Laufe der Zeit mit Zunahme der Nekrose aufgelöst wurden. Im übrigen scheint mir der Einwand Iffs kein absoluter Beweis zu sein. Es ist wohl sicher, daß es Fälle gibt, deren Nekrosen auf rein toxischer Grundlage beruhen, doch glaube ich, daß vom Alter des Säuglings kein unbedingter Rückschluß auf das Alter der Herde gemacht werden kann. Habe ich nämlich in einem Fall mit einer intrauterinen Infektion zu rechnen und das Kind starb 7 Tage nach der Geburt ab, so sind diese Herde sicher älter als in einem anderen Fall, in dem die Infektion erst in der Vagina erfolgte und das Kind ebenfalls 7 Tage alt wurde. Dementsprechend ist es möglich, daß sich im ersten Fall weniger Bazillen finden wie im zweiten Fall.

Die bisherige Ansicht der Entstehung der Herde war:

Name des Autors:	Alter des Kindes:	Art der Entstehung:
Iff	8 Tage alte Frühgeburt	aliment. Intoxikation
Amsler	9 Tage alte Frühgeburt	aliment. Intoxikation
Schleussing	3 Wochen alte frühgeborene Zwillinge	enterogene Infektion oder alim. Intoxikation
Kaufmann	2 Monate	aliment. Intoxikation oder enterog. Infektion
Konschegg	8 Monate	aliment. Intoxikation
H. Schwarz	9½ Monate	aliment. Intoxikation
Schneider	14 Monate	aliment. Intoxikation

Es erscheint mir nun möglich, daß der eine oder andere der hier beschriebenen Fälle auf eine enterogene Infektion zurückzuführen ist.

Abschließend läßt sich für alle 3 Gruppen feststellen, daß die hier besprochenen Fälle einen auffallend ähnlichen makro- und mikroskopischen Befund darbieten. Die Nekrosen, die zum Teil in Granulombildung übergehen, haben ihren bevorzugten Sitz in der Leber. Sie können aber auch andere Organe befallen, so besonders die Nebennieren, die unter den 23 Fällen 6mal befallen sind. Die Herde lassen sich ursächlich nicht auf eine der sonst bekannten nekrotischen Leberveränderungen wie Gallenstauung, Typhus, Diphtherie, Scharlach, Masern, congenitale Lues, Gelbfieber oder Eklampsie zurückführen. Das auffallende Befallensein von Leber und Nebennieren erklärt sich so, daß diese zwei Organsysteme als Entgiftungsorgane zur Aufgabe haben, die infektiösen Keime bzw. die Toxine abzufangen und unschädlich zu machen. Daß die vorgefundenen Bazillen wirklich als die Erreger zu gelten haben, wurde auch in 3 Fällen der grampositiven Stäbchengruppe durch Tierversuche und Kulturen bewiesen. Von den Fällen der Levaditi-Gruppe liegen derartige Versuche nicht vor. Krankheitserscheinungen seitens der Mutter werden fast nie berichtet, ausgenommen in einem Fall, wo die Mutter im Wochenbett Abendtemperaturen aufwies. In einem anderen Fall litt die Mutter möglicherweise an einer Lungentuberkulose, die aber mit der Erkrankung des Kindes nicht in Zusammenhang gebracht werden kann.

Öfters war auch der Darm miterkrankt. Selten wurden Verdickungen der Mucosa oder gar geschwürige Veränderungen beobachtet. Gewöhnlich äußerte sich die Miterkrankung des Darms nur klinisch durch Durchfälle, ohne daß ein makroskopischer Befund zu erheben war. Diese Durchfälle wurden meist nur als symptomatisch gewertet, da bekannt ist, daß bei Säuglingserkrankungen verschiedenster Art der Darm häufig mit Durchfällen mitreagiert. Dieser Faktor muß bestimmt berücksichtigt werden. Andererseits muß ja in den Fällen, in denen mit Bakterien zu rechnen ist, zum größten Teil angenommen werden, daß die Keime peroral in den kindlichen Organismus hereinkamen und also die Verdauungswege passierten, um dann über die Vena portae in die Leber zu gelangen und dort die Nekroseherde zu erzeugen. Es wäre also immerhin denkbar, daß der Darm entsprechende Veränderungen, die makroskopisch vielleicht gar nicht auffallen, durchmacht.

Ich bin der Ansicht, daß diese miliaren und submiliaren Nekrosen wesentlich häufiger auftreten als sie bisher in der Literatur beschrieben wurden. Der Grund liegt wohl darin, daß diese Herde früher oft fälschlicherweise anderen Einflüssen zugesprochen wurden und möglicherweise auch in dem Umstand, daß diese Befunde

infolge ihrer oft makroskopisch schweren Erkennbarkeit leicht zu übersehen sind.

Zusammenfassung.

In der Literatur wurden bis jetzt 23 Fälle von miliaren und submiliaren Nekrosen in der Leber, zum Teil auch in den Nebennieren und anderen Organen beschrieben. Diese disseminierten Herde wurden wegen ihrer Ähnlichkeit mit einer miliaren Tuberkelaussaat zuweilen als „pseudotuberkulöse" bezeichnet. Einzelne Autoren glaubten, die in den miliaren Nekrosen gefundenen Bazillen mit dem Bazillus pseudotuberculosis rodentium identifizieren zu können. Dieser ist aber im Gegensatz zu dem grampositiven Bazillus, der von diesen Autoren beschrieben wurde, gramnegativ. So muß man trotz des in Tierversuchen und Kulturen ähnlichen Verhaltens mindestens zweierlei Typen annehmen, wenn man es nicht vorzieht, diesen Bazillus als einen besonderen zu betrachten.

Die bisher mitgeteilten Fälle von miliaren Nekrosen lassen sich entsprechend ihres verschiedenen Stäbchenbefundes in 3 Gruppen einteilen:

a) in eine Gruppe mit grampositivem Stäbchenbefund,

b) in eine Gruppe, in deren Nekrosen nach der Levaditi-Methode versilberte Stäbchen gefunden wurden,

c) in eine solche, wo überhaupt keine Bazillen gefunden wurden.

Die Infektion erfolgte bei a) über die Placenta durch Keime, die im Blut kreisten, durch von der Vagina aus infiziertes Fruchtwasser oder aber während des Geburtsakts durch Keime, die sich in der Vagina aufhielten.

In der Gruppe b) kommt außer den bei a) erwähnten Möglichkeiten noch die postnatale enterogene Infektion hinzu, beim Pyocyaneusfall außerdem noch der Weg über die Haut.

Bei Gruppe c) lassen sich die Herde auf eine alimentäre Intoxikation bzw. auf eine enterogene Infektion, bei der die Keime mit dem zunehmenden Alter der Herde aufgelöst wurden, zurückführen.

Die Zahl der Fälle in Gruppe b) wurde durch eine eigene Beobachtung vermehrt. Auch hier war es sehr auffallend, daß die Mutter keine Zeichen einer Erkrankung aufwies und daß auch das Wochenbett völlig normal verlief. Sämtliche angestellten bakteriologischen und serologischen Reaktionen des Blutes waren negativ.

Alle Umstände sprechen dafür, daß die granulomartigen Herde in Leber und Nebennieren auf eine intrauterine Infektion durch Keimaufnahme aus dem Fruchtwasser zurückzuführen sind.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Schultz für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit herzlich danken.

Literaturverzeichnis

1. Amsler: Eigentümliche Nekrosen in der Leber und in der Rinde der Nebennieren eines nicht ganz ausgetragenen, neugeborenen Kindes. Zentralblatt für Pathologie 23, S. 817.
2. Iff: Über miliare Lebernekrosen bei Säuglingen. Zieglers Beiträge 86, S. 83.
3. Fränkel: Über Pseudotuberkulose des Menschen. Zeitschrift f. Hygiene und Infektionskrankheiten 101, S. 406.
4. Kantschewa: Über multiple miliare Lebernekrosen durch spirochätenähnliche Bakterien. Zeitschrift f. Kinderheilkunde 34, S. 219.
5. Kaufmann: Lehrbuch 1922, S. 741.
6. Kolle-Kraus-Ulenhuth: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Lode: Bacillus pyocyaneus) Band VI, 1, S. 170.
7. Konschegg: Zur Kenntnis miliarer Lebernekrosen. Virchows Archiv 241, S. 385.
8. Henle: Pseudotuberkulose bei neugeborenen Zwillingen; aus: Orth, Arbeiten aus dem Pathog. Inst. in Göttingen 1893, S. 143.
9. Schneider: Über disseminierte miliare, nicht syphilitische Lebernekrosen bei Kindern. Virchows Archiv 219, S. 74.
10. Schleussing: Nekrosen in Leber, Milz und Nebennieren bei nicht vereiterten Varizellen. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Gesellschaft 1927, S. 288.
11. H. Schwarz: Umschriebene Nekrosen der Leber verschiedener Ätiologie und der Begriff der Pseudotuberkulose. Virchows Archiv 282, S. 862.
12. L. Schwarz: Anatomisches und Experimentelles über miliare Nekrosen der Leber von Säuglingen. Virchows Archiv 254, S. 203.
13. Werthemann: Nabelinfektionen. Schweiz. Med. Wochenschrift 1927, S. 609.
14. Wrede: Über Pseudotuberkulose beim Menschen. Zieglers Beiträge 32, S. 526.

Lebenslauf

Werner Nebinger, geboren am 28. Mai 1914 in Stuttgart, Sohn des Oberverwaltungsgerichtsrats Dr. Robert Nebinger und seiner Frau Anni geb. Fortenbach. Nach der im Frühjahr 1933 am Reformrealgymnasium in Stuttgart abgelegten Reifeprüfung studierte ich an den Universitäten Tübingen, Freiburg und München Medizin. Die ärztliche Staatsprüfung bestand ich am 17. November 1938 in Tübingen. Seit 16. Dezember 1938 bin ich als Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut des städt. Katharinenhospitals Stuttgart (Direktor: Prof. Dr. A. Schultz) tätig.

Stuttgart, den 3. 2. 1939.

BUCHDRUCKEREI EUGEN GÖBEL
TÜBINGEN